

자가 면역성 담관염 2예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*

최병현 · 한광협 · 황영웅 · 이천균 · 박용범
이수곤 · 문영명 · 박영년* · 박찬일*

= Abstract =

Two Cases of Autoimmune Cholangiopathy

Byung Hyun Choe, M.D., Kwang Hyub Han, M.D., Young Woong Whang, M.D.,
Chun Kyon Lee, M.D., Young Bum Park, M.D., Soo Kon Lee, M.D.,
Young Myoung Moon, M.D., Yong Nyun Park, M.D.*
and Chan Il Park, M.D.*

Departments of Internal Medicine and Pathology,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

We describe two patients showing features of primary biliary cirrhosis but negative anti-mitochondrial antibody. Both were females. Serum biochemical study showed increase in alkaline phosphatase and gamma glutamyl transpeptidase levels. Markers of hepatitis B and C virus were absent. In both patients, serum anti-mitochondrial antibodies were not detected on immunofluorescence study. Both had high titers of serum antinuclear antibodies. Liver biopsy specimen showed histological features of primary biliary cirrhosis with marked cellular infiltration of the portal areas and bile duct damage. Intralobular inflammation and piecemeal necrosis were mild. These patients were treated with prednisolone or UDCA and then, showed decrease in serum alkaline phosphatase level. We thought these patients were compatible with autoimmune cholangiopathy. (Korean J Gastroenterol 1998;31:846 - 851)

Key Words: Primary biliary cirrhosis, Autoimmune hepatitis, Autoimmune cholangiopathy

서 론

최근 임상 양상이나 조직학적 소견은 원발성 담즙성 간경변증(primary biliary cirrhosis 이하 PBC로 약함)의 특징을 가지고 있으나, 항 미토콘드리아 항

체(anti-mitochondrial antibody 이하 AMA로 약함)가 음성이며, 항 핵 항체(anti-nuclear antibody 이하 ANA로 약함)가 양성인 경우를 원발성 담즙성 간경변증과는 다른 질환으로 생각하여 면역성 담관염,¹ 자가면역성 담관염,² 혹은 자가면역 담관병³이라는 용어가 사용되고 있으나, 이 질환이 원발성 담즙성 간경변증과 실제로 다른 질환인지 아니면 단지 항미토콘드리아 항체 음성인 원발성 담즙성 간경변증 인지는 논란의 여지가 있다.

접수: 1997년 6월 9일, 승인: 1997년 9월 9일
연락처: 한광협, 120-140, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 연세의료원

저자들은 최근에 조직학적으로는 원발성 담즙성 간경변증의 특징을 나타내었으나 항 미토콘드리아 항체가 음성이면서 항 핵 항체가 양성인 자가면역성 담관염 2예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고 하고자 한다.

중 례

1. 중 례 1

본 40세 가정 주부는 1년 6개월 전부터 시작된 우상복부 불편감과 만성 피로감을 주소로 내원하였다. 환자는 평소 건강하였으나 1년 6개월 전 두 번째 아기를 제왕절개술로 분만 후 상기 증상이 지속되어 근처 종합병원을 방문하여 간기능 검사 결과 이상 소견을 보인다고 하여 본원으로 전원되었다. 입원 당시 환자는 우상복부 불편감, 피로감 및 전신 쇠약감을 호소하였으며, 전신 소양증이나 황달, 열, 오한, 구갈, 관절통, 체중 감소 등은 없었다.

신체검진 소견상 만성 병색을 나타내었고 의식은 명료하였으며, 혈압은 130/90 mmHg, 맥박수는 88회/분, 체온은 36.7℃였다. 공막의 황달은 없었으며, 흉부 진찰상 이상 소견은 없었고 간이나 비장은 촉진되지 않았으며 수장홍반이나 거미상 혈관종은 없었다.

간기능 검사상 AST는 59 IU/L, ALT는 17 IU/L이었으며, alkaline phosphatase는 790 IU/L(정상치 60-220 IU/L)이었고 이중 liver isoenzyme이 78%였으며, gamma glutamyl transpeptidase는 434 IU/L(정상치 8-35 IU/L)이었다.

혈중 알부민은 4.2 g/dL, globulin은 3.7 g/dL이었고, 총 빌리루빈은 1.2 mg/dL, 혈청 IgM이 381 mg/dL(정상 56-271 mg/dL), IgG는 2,000 mg/dL(정상 1014-1949 mg/dL)이었다. 혈청 단백 전기영동 검사상 gamma globulin이 1.85 g/dL(정상 0.5-1.6 g/dL)이었다. 면역혈청 검사에서 AMA는 음성이었으며, ANA는 1:640 양성이었다, 그 외의 anti-thyroglobulin antibody, anti-microsome antibody, lupus anticoagulant, anti-DNA antibody, anti-Ro/La/Sm/RNP, anti-platelet antibody는 모두 음성이었다. 간염 표지자 검사에서 anti-HAV, HBsAg, anti-HCV는 모두 음성이었다.

복부 초음파 소견상 간실질은 조대하고 불균일하였으며, 변연은 둔화되어 있었고, 표면은 불규칙하였다. 담도 폐쇄의 소견은 없었다.

복강경 소견상 크기는 양엽 모두 약간 증가되어 있었으며, 변연은 양엽 모두 둔화되어 있었다. 색조는 붉은 색이었으며, 표면에는 부정형으로 거대결절이 관찰되었다. 국소적으로 경도의 붉은 반점이 있었으며, 림프 수포는 없었다. 혈관상은 중등도로 증가되어 있었으며, 굳은 경도를 나타내어 육안적 소견상 초기 간경변증으로 진단하였고, 복강경 직시하에서 간조직 생검을 시행하였다. 병리학적 소견상, 생검된 간조직은 가고상 피사 및 섬유화로 인하여 간의 소엽구조가 파괴되어 있었으며, 문맥역에서는 만성 염증 세포의 침윤과 bile ductule의 소실이 관찰되었다. 담소관은 대부분의 문맥역에서 소실되어 있었다(Fig. 1).

환자는 UDCA (ursodeoxycholic acid) 800 mg와 colchicine 1.2 mg을 경구 투여하기 시작하여, 정기적으로 외래에서 간기능 검사를 시행하면서 간염의 정도가 호전되는 경과를 관찰하였으며, 6개월이 지난 현재 alkaline phosphatase와 gamma GT가 146/89 IU/L까지 호전된 상태이다(Fig. 3a).

2. 중 례 2

본 46세 여자 환자는 평소 건강히 지내던 중 2년 전부터 수부 관절통과 수부 변형이 생기기 시작하여, 개인 병원에서 간헐적으로 관절염 치료제를 투약해 오던 중 6개월 전부터 수부 관절의 변형이 진행되고, 견관절 운동시 동통이 심해지며, 구강 및 결막에 건조감이 있어 외래 경유하여 본원 관절 내과로 입원하였다. 내원 당시 문진 소견상 전신 쇠약감과 피로감, 전신적인 관절통과 운동시 심한 견관절통을 호소하였고, 식사할 때에 타액분비가 적게 되고, 눈물이 쉽게 마르며, 안구 건조감이 있었다. 경도의 전신 소양감은 있었으나, 황달, 체중 감소 등은 없었다.

신체검진 소견상 혈압은 100/70 mmHg, 맥박은 80회/분이었고, 공막의 황달은 없었으며, 복부는 편평하였고 부드러웠으며, 간은 촉진되지 않았고, 수장홍반이나, 거미상 혈관종 등은 관찰되지 않았다. 내원 당시 혈청학적 검사상 albumin 3.8 g/dL, ALT

48 IU/L, alkaline phosphatase 748 IU/L, gamma GT 397 IU/L, 총 bilirubin 1.3 mg/dL, IgM 329 mg/dL이었고 HBsAg, anti-HCV는 모두 음성이었다, 혈청 면

역 표지자 검사상 AMA는 음성, ANA는 1:640 (+)였고, anti-Sm/RNP/Ro/La는 음성이었다.

환자는 Schirmer test 양성이었고, 침샘 조직 검사상 국소적으로 림프구로 침윤되어있는 염증 소견이 관찰되었다. 복부 초음파 소견상 미만성 간질환 소견과 비장 종대 소견 있었고, 복강경 검사상 간우엽은 감소, 좌엽은 증대되어 있었고, 변연은 둔화되어 있었으며, 표면은 불규칙하였고, 간표면의 혈관상은 증대되어 있었으나, 경도는 부드러웠다.

복강경하 육안적 소견상 간경변의 초기 변화로 판단되었고 간조직 생검을 시행하였다. 병리 소견상 간소엽의 구조는 유지되어 있었으나, 문맥역들이 만성 염증 세포의 침윤에 의해 넓어져 있었다. 대부분의 문맥에서 담소관의 소실이 관찰되었으며, 문맥역의 변연부에서 bile ductule의 증식이 관찰되었다. 일부 문맥역에서는 담소관 주위로 심한 림프구의 침윤 및 담소관 상피의 손상이 관찰되었다(Fig. 2).

환자는 구강용 분무제, 점안액과 함께 프레드니솔론 60 mg을 2개월간 경구 투여하여 혈청 alkaline phosphatase의 호전이 관찰되었으나, 약의 부작용이 나타나서 프레드니솔론을 중단한 후 UDCA와 colchicine 1.2 mg으로 바꾸어 투여하였으나 혈청 검사상의 호전이 없어서 azathioprine 100 mg을 추가하여 투약하였다. 그후 혈청검사상 소견은 서서히 호전되었고 현재 1년이상 정기적으로 외래 추적관찰 중이다(Fig. 3b).

Fig. 1. Light microscopic finding of Case 1. The portal tracts were widened due to lymphocytic infiltration, in which hepatic arteries (arrows) were present, but no bile ducts were seen. The periportal inflammation was marked with portal to portal bridging necrosis and fibrosis (arrow heads), (H&E stain, ×100).

고 찰

자가면역성 담도염(autoimmune cholangiopathy), 또는 면역성 담관염(immunocholangitis)은 자가면역성 간염과 원발성 담즙성 간경변증의 특성이 중복되는 질환으로, 1987년 처음으로 보고되었으며 PBC와의 가장 큰 차이점은 pyruvate dehydrogenase의 E2

Fig. 2. Light microscopic finding of Case 2. Bile duct lesions showed dense periductal inflammation and ill defined granulomatous inflammation at the site of ruptured bile ducts (arrows), (H&E stain, ×100).

Table 1. Serum Biochemical Parameters

Pts No.	Age	Sex	ALT (IU/L)	Bil. (mg/dL)	ALP (IU/L)	γ globlin (g/dL)	IgM (mg/dL)
1	40	F	20	1.3	447	1.85	381
2	46	F	73	0.7	487	1.20	329

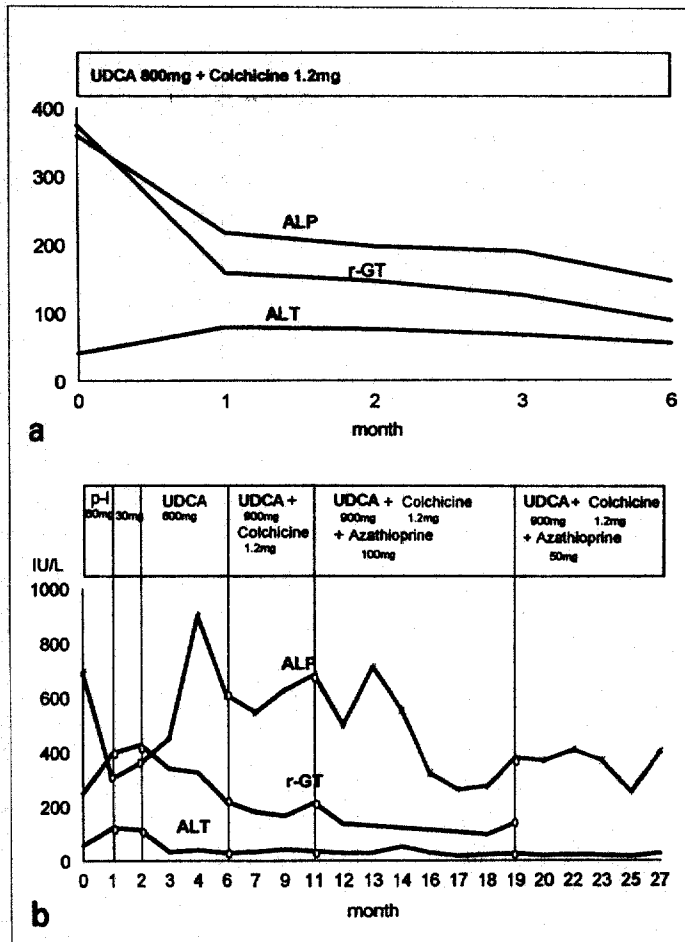


Fig. 3. (A, B) Serial biochemical events according to medical therapies in Case 1 (3a) and Case 2 (3b).

subunit에 대한 항체를 포함하여 혈청 AMA가 음성¹이라는 점이며, 생화학적 검사상 혈청 alkaline phosphatase와 gamma-GT가 특징적으로 상승하는 담즙정체성 병변으로, prednisolone 경구 투여에 비교적 좋은 치료 효과를 보이는 질환이다.⁴

두 증례는 모두 ANA titer는 높았으나 AMA는 음성이고, 혈청 HBsAg과 anti-HCV가 모두 음성이었으며, 환자의 과거력상 음주, 간독성 약물을 복용한 적이 없었고, 혈청 검사상 주로 ALP, γ GT의 상승만을 보였으며, 혈청 IgM이 의미있게 상승하였다.

그리고, 임상 양상은 두 경우 모두 뚜렷한 황달은 없었으나, 경도의 소양증과 만성 피로감을 호소하였고, 두번째 환자의 경우는 다른 자가면역 질환을 동

반하고 있었다.

치료에 대한 반응을 보면, 첫번째 환자는 steroid 사용 후 혈청 생화학 검사의 호전이 관찰되어 자가면역성 담관염의 특징에 부합된 반면에, 두번째 환자의 경우는 ursodeoxycholic acid(이하 UDCA로 약함)의 사용만으로 혈청학적 검사가 호전되었으며 이 점은 기존의 보고자와 다른 양상이었다(Fig 3-a, b).⁵

무엇보다 자가면역성 담관염의 진단에 중요한 점은 자가면역성 담관염은 병리학적으로 PBC와 유사하여, 문맥역은 림프구와 형질세포로 침윤되며 담소관의 손상과 소실이 관찰되는 반면 간실질의 조각괴사는 미미하다는 점인데, 본 증례에서도 첫번째 환자는 간조직의 가교상 괴사 및 섬유화가 진행되어

있으면서, 문맥역에서 담소관의 소실과 bile ductule의 증식이 관찰되는 3기 PBC의 소견이었으며, 두 번째 환자에서는 간소엽의 구조는 유지되어있으나, 문맥역에서 만성 염증 세포의 침윤과 함께 담소관의 소실과 손상이 관찰되고, 문맥의 변연부에서 bile ductule의 증식이 관찰되는 PBC의 1-2기에 해당되는 전형적인 병리 소견이었다는 점으로,⁶ 추후에 간에 대한 재조직 검사를 시행하여 담관 병변의 호전 여부를 평가하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

자가면역성 담관염은 처음에는 AMA가 음성인 PBC로 여겨졌으나 담관이 손상되는 병리학적 특성 때문에 HCV 감염에 의한 2세대 효소 면역검사 (enzyme immunoassay)에서 음성을 보여야 하며, 또한 PBC가 초기에는 AMA가 음성인 경우라도 PBC specific E2 subunit가 양성일 경우는 PBC가 점차 진행되면서 AMA가 양성으로 전환될 수 있으므로⁷ PBC specific E2 subunit에 대한 항체가 음성임을 확인하여야 하는데, 본 증례의 경우에는, anti-HCV가 두 경우 모두에서 음성임을 확인할 수 있었으나 PBC specific E2 subunit에 대한 항체검사는 시행하지 못했다.

원발성 담즙성 간경변증, 자가 면역성 담관염, 자가 면역성 간염사이에서 서로 연관된 일련의 기전이 있을 것이라는 가정은 여러 문헌을 통하여 제시되어 왔으며, Vyberg⁸는 앞의 두 경우는 담관이 주 손상 부위이며, 세 번째 경우는 주손상 부위가 간세포이지만 담관도 함께 손상될 수 있는 것으로 보고하였다. 이들 세포의 손상 기전은 아직 명확치는 않으나, 어떤 자극에 의하여 담관세포와 간세포에 면역학적 변형이 초래되고, 그 결과에 따라 세포 손상이 진행되며, 두 종류의 세포를 비교하여 볼 때, 담관세포가 간세포에 비하여 세포 수가 적고 재생하는 능력이 없기 때문에, 간세포에 비해 심한 섬유화가 일찍 진행되게 되는 것으로 생각하였다.⁹ 이 과정에서 혈청 AMA 양성인 경우는 담관세포를 주로 파괴시키며, ANA가 양성인 경우는 간세포와 함께 담관세포를 파괴시킬 수 있을 것으로 생각하게 되었다.

Klippel 등¹⁰은 혈청 AMA가 양성인 PBC 환자 27예의 분류에서, AMA의 아형인 anti-M2가 양성인 경우는 전형적인 PBC의 조직 소견에 합당하였고, 또

다른 아형인 anti-M4, M8이 양성인 군에서는 ANA 양성률이 높았고, 조직학적으로도 간세포의 염증과 함께 조각 괴사가 많이 발견되었다고 보고하였다. 이중 후자의 경우를 혼합형으로 분류하였고, 이것은 자가 면역 항체의 유형을 앞으로써, 담관세포와 간세포 중에서 어느 세포에 주로 손상을 줄 것인지를 예측할 수 있다는 것을 의미한다고 할 수 있다.

결론적으로 자가면역성 담관염은 자가면역성 간염의 아형일 것으로 생각되어 왔으나, 자가면역성 담관염의 경우에는 병리조직학상 특징적인 담관의 손상과 소실이 관찰된다. 이러한 병리조직학적 소견은 임상적으로 자가면역성 간염의 특징이 있더라도 자가면역성 간염의 범주에서 제외할 수 있는 기준이 되며, 그러므로 자가면역성 담관염은 자가면역성 간염보다는 PBC의 한 유형으로서 분류하는 것이 더욱 적절한 것으로 생각된다.

저자 등은 최근 본원에 내원한 환자 중 임상적, 조직학적으로는 PBC의 특징에 부합하면서, 혈청 AMA는 음성인 환자를 2예 경험하였는데, 첫 번째 환자는 prednisolone 투여 후 혈청학적으로 호전되었고, 두 번째 환자는 UDCA투여에 호전된 경우로서 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Brunner G, Klinge O. Ein der chronisch-destruierend-nicht-eitrigen Cholangitis ähnliches Krankheitsbild mit anti-nuklearen Antikörpern (Immunochoolangitis). Dtsch Med Wochenschr 1987;112:1454-1458.
2. Michieletti P, Wanless IR, Katz A, et al. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: a distinct syndrome of autoimmune cholangitis. Gut 1994;35:260-265.
3. Lacerda MA, Lindor KD, Jorgensen RA, et al. Autoimmune cholangitis better defines antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 1993;104:A933
4. Culp KS, Fleming CR, Duffy J, et al. Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis. Mayo Clin Proc 1982;57:356-370.

5. Ben-Ari Z, Dhillon AP, Sherlock S. Autoimmune cholangiopathy: part of the spectrum of autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1993;18:10-15.
6. Hashimoto E, Lindor KD, Homburger HA, et al. Immunohistochemical characterization of hepatic lymphocytes in primary biliary cirrhosis in comparison with primary sclerosing cholangitis and autoimmune chronic active hepatitis. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:1049-1055.
7. Goodman ZD, McNally PR, Davis DR, et al. Autoimmune cholangitis: a variant of primary biliary cirrhosis: clinicopathologic and serologic correlations in 200 cases. *Dig Dis Sci* 1995;40:1232-1342.
8. Vyberg M. The hepatitis associated bile duct lesion. *Liver* 1993;13:289-301.
9. Franco A, Barnaba V, Natali P, et al. Expression of class I and class II major histocompatibility complex antigens on human hepatocytes. *Hepatology* 1988;8:449-454.
10. Klppel G, Seifert G, Linder H, Dammermann R, Sack HJ, Berg PA. Histopathological features in mixed types of chronic aggressive hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Virchows Arch A Path Anat Histol* 1977;373:143-160.